

Leptospirose: Suche nach neuen Therapien

Im Sommer und Herbst werden in der Schweiz besonders viele Hunde dem Tierarzt vorgestellt, die an einer potenziell tödlichen Infektionskrankheit leiden: Der Leptospirose. Was weiss man über die Ausbreitung dieser Krankheit in unserem Land? Und: Inwiefern hat die klinische Forschung neue Hoffnung punkto Prophylaxe und Therapie gebracht?

Dr. med. vet. Thierry Francey und Dr. med. vet. Ariane Schweighauser, Vetsuisse Fakultät Universität Bern

Leptospirose ist eine bakterielle Infektion, die in der Schweiz leider weit verbreitet ist und speziell in den letzten Jahren eine erschreckend hohe Zahl an Patienten in unserer Spital geführt hat. Viele Tierarten, dabei vor allem kleine Nagetiere, aber auch die meisten anderen Säugetiere, können dabei als «Reservoir» von krankmachenden Bakterienstämmen dienen. Hunde können sich durch direkten oder indirekten Kontakt mit diesen Tieren infizieren, meistens aber über das Trinken aus verseuchten, stehenden Gewässern. Deshalb ist die Ausbreitung der Leptospirose in der Schweiz vor allem in tiefgelegenen und feuchten Gebieten von besonderer Bedeutung. Mehrere Studien über die Epidemiologie dieser Infektion haben uns gezeigt, dass 75 Prozent der betroffenen Hunde auf dem Plateau leben und 95 Prozent sich unterhalb von 800 Metern über Meer infiziert haben.

Akutes Nierenversagen...

Hunde sind die Hauptleidtragenden und werden dem Tierarzt in der Regel vorgestellt wegen akutem Nierenversagen, manchmal zusätzlich mit Leberbeteiligung oder Gerinnungsstörungen. In den letzten Jahren sehen wir auch immer mehr Patienten, die nebst dem Nierenversagen plötzlich fortschreitende Atemprobleme zeigen, weil sie in die Lunge bluten – eine Komplikation, die zu plötzlichem Versterben der Hunde führen kann.

Akutes Nierenversagen ist nach wie vor die Hauptmanifestation der Leptospirose. Die Nieren sind vorübergehend zu krank, um ihre normale Funktion wie die Entgiftung des Körpers durchzuführen. Diese Abbau-

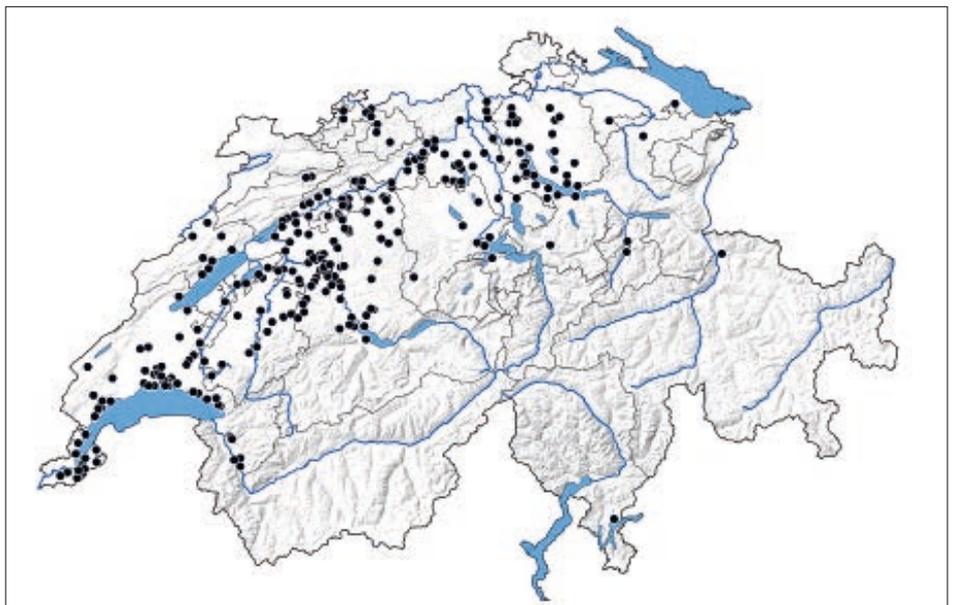
produkte, die nicht mehr ausgeschieden werden, machen den Patienten krank. Sie führen zu Übelkeit und Durchfall, zunehmend auch zu Schwäche, im Endstadium zu Bewusstseinsveränderungen und schliesslich zum Tod.

...doch eine Erholung ist möglich

Die gute Nachricht ist, dass sich die Nieren bei akutem Versagen infolge Leptospirose in den meisten Fällen erholen können – zumindest bis zu jenem Punkt, wo sie vorher waren. Will heissen: Falls vorbestehend bereits ein chronisches Nierenproblem vorhanden war, so werden die Nieren natürlich nicht wieder «neu» sein. Es ist auch möglich, dass bei vorher völlig normal funktionierenden Nieren ein gewisser chro-

nischer Schaden zurückbleibt, aber die grosse Mehrheit der betroffenen Hunde kann nach dem Überstehen der akuten Erkrankung ein ganz normales Leben weiterführen.

Die Phase, in der sich die Nieren erholen müssen und ihre Arbeit nicht machen können, muss nun aber zunächst überbrückt werden, um den Hund bei vernünftigem Allgemeinbefinden am Leben zu erhalten. In schweren Fällen kann eine Hämodialysetherapie diese Aufgabe vorübergehend übernehmen. Die Dialysebehandlungen, im Volksmund auch «Blutwäsche» genannt, dauern bei uns drei bis vier Stunden; danach wird der vierbeinige Patient wieder auf die Intensivpflegestation verlegt. Im Durchschnitt sind drei bis fünf Dialysebe-



Vor allem Hunde des Plateau-Gebiets sind betroffen: Geografische Darstellung von 298 Hunden, bei denen zwischen 2003 und 2012 Leptospirose diagnostiziert wurde. (Vets. Fak. Be.)



Behandlung der Leptospirose: Fünfjährige Golden-Retriever-Hündin mit akutem Nierenversagen und Nierenersatztherapie mit Hämodialyse. Diese Form der Therapie hat die Überlebensrate der betroffenen Hunde von 40 auf 80 Prozent verdoppelt. (Vetsuisse Fakultät Bern)

handlungen nötig, verteilt auf rund eine Woche, bis die Nieren langsam wieder anfangen zu funktionieren und die Giftstoffe selber ausscheiden können. Danach folgt eine weitere Phase der Erholung, in der die betroffenen Hunde noch weiterer Therapie bedürfen. Das heisst, die meisten Hunde mit schwerer Leptospirose bleiben zwischen 10 und 14 Tagen bei uns hospitalisiert. Die Prognose für die Nieren ist bei Leptospirose also recht gut.

Gelbsucht und Gerinnungsstörung

Die Leber kann bei der Leptospirose ebenfalls betroffen sein, und die Hunde zeigen eine Gelbsucht. Diese ist aber bei korrekter medikamenteller Behandlung in der Regel nicht der limitierende Faktor für das Überleben. Auch grössere Langzeitschäden sind in diesem Organ im Allgemeinen nicht zu erwarten.

Einige Hunde neigen zu Gerinnungsstörungen, ausgelöst durch die Bakterien. Dies kann lebensbedrohlich sein, da die Patienten überall hin bluten und im schlimmsten

Fall innerlich verbluten können. Ein rechtzeitiges Erkennen ist essenziell, sodass eine gezielte Therapie, bestehend aus Plasma- und allenfalls Bluttransfusionen, eingeleitet werden kann.

Gefährliche Lungenblutungen

Seit der Eröffnung unserer Hämodialysestation im Jahr 2007 haben wir eine starke Waffe im Kampf gegen die Leptospirose des Hundes gewonnen. Leider hat diese gefürchtete Infektionskrankheit in den letzten Jahren neben dem akuten Nierenversagen noch ein neues Gesicht gewonnen – die akuten und schwer therapierbaren Lungenblutungen. Diese mittlerweile am meisten gefürchtete Begleiterscheinung der Leptospirose ist in der Humanmedizin nichts Neues. Die sogenannte «Severe pulmonary form of leptospirosis» ist in manchen geografischen Gebieten (etwa Brasilien und Indien) seit Jahrzehnten bekannt und sorgt mit je nach Ausbruch bis zu 70 Prozent Mortalität immer wieder für Schlagzeilen. Auch in der Veterinärmedizin scheint das

Auftreten regional unterschiedlich, wird in unseren Breitengraden in der Schweiz allerdings in den letzten Jahren immer häufiger gesehen und ist stark verbreitet.

Die klinischen Symptome können zwischen kaum sichtbar bis zu leichter Erhöhung der Atemfrequenz bis zu hochgradige Atemnot und Erstickungstod variieren – und die einzelnen Stufen können zum Teil nahtlos und innerhalb von einigen Minuten ineinander übergehen. Grundsätzlich empfehlen wir momentan, bei einem Hund mit Lepto-



Albert-Heim-Stiftung
der Schweizerischen Kynologischen Gesellschaft
mit Sitz im Naturhistorischen Museum in Bern

Die Albert-Heim-Stiftung unterstützt die wissenschaftliche Forschung auf dem Gebiet der Kynologie. Sie leistet damit einen wesentlichen Beitrag zur Erhaltung und Förderung gesunder Rassehunde. Die Zusammenarbeit mit der Schweizerischen Kynologischen Gesellschaft und den Universitäten ermöglicht immer wieder die Erarbeitung von Grundwissen für die Züchter. Dazu trägt auch die kynologische Sammlung mit unter anderem über 2500 Hundeschädeln, Fellen und Skeletten bei (www.albert-heim-stiftung.ch).



spiroseverdacht, der aus einem Endemiegebiet kommt, generell von bereits vorhandenen oder noch entstehenden Lungenblutungen auszugehen und den vierbeinigen Patienten entsprechend vorsichtig zu handhaben. Nicht jeder betroffene Hund zeigt klinische Symptome von Atemnot. Diese korrelieren auch oft nicht sehr gut mit den Veränderungen im Lungenröntgen, aber Lungenblutungen können jederzeit sehr akut auftreten und sehr rasch lebensbedrohlich werden. Lungenblutungen bei Leptospirose sind sehr unvorhersehbar im Ausgang; das heisst, auch Hunde mit leicht- bis mittelgradiger Atemnot können sich durchaus erholen – oder eben auch nicht. Solange es medizinisch vertretbar und der Besitzer einverstanden ist, lohnt es sich aber praktisch immer, eine Therapie zu probieren.

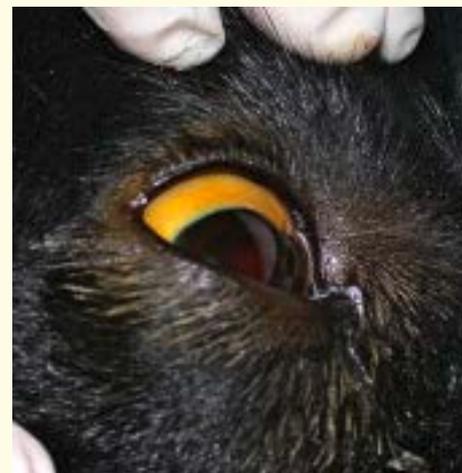
Neuere Therapieansätze

Die Therapie der Lungenblutungen ist momentan leider nur palliativ, da uns ein genaues Verständnis der Mechanismen der Blutung noch fehlt und somit eine gezielte Behandlung verhindert. Je nach Schweregrad der Atemnot werden die Hunde mit Sauerstoffgabe über eine Nasensonde, einen Sauerstoffkragen, in einem Sauerstoffkäfig oder allenfalls durch mechanische Ventilation (künstliche Beatmung) behandelt. Ruhe, falls nötig mit Sedation, und möglichst wenig Manipulation und Aufregung, sowie Blutdruckkontrolle (kein Bluthochdruck!) und sehr vorsichtige Flüssigkeitstherapie sind weitere entscheidende Faktoren.

Unser Nephrologie-Team an der Kleintierklinik des Universitäts-Tierspitals Bern hat es sich zum Hauptziel gemacht, auf der Suche nach wirksamen Therapieformen für diese oft fatalen Lungenblutungen beim Hund intensiv mitzuforschen, und wir arbeiten aktiv an neuen potenziellen Verfahren, um diese Patienten retten zu können.

Therapeutischer Plasmaaustausch

Eine Fehlantwort des Immunsystems gegen die Leptospiren scheint in gewissen Fällen die feine Membran der Lungenalveolen (Lungenbläschen) anzugreifen und zu Störung ihrer Durchlässigkeit mit anschließenden Blutungen zu führen. Medikamentelle Manipulationen dieser Immunantwort wurden schon bei betroffenen Menschen evaluiert und haben kontroverse Resultate gebracht. Mit Unterstützung der Albert-



Bei rund einem Viertel der Hunde mit Leptospirose ist auch die Leber betroffen – die Schleimhäute werden gelb (Bild ganz links und oben). Das Bild in der Mitte zeigt die extrakorporelle Zirkulation des Blutes bei der Plasmaaustausch-Behandlung. Das filtrierte Plasma ist hier besonders gelb, was auf die Leberbeteiligung des Hundes zurückzuführen ist.

(Vetuisse Fakultät Bern)

Heim-Stiftung konnten wir einen Therapieansatz übernehmen, der in der Humanmedizin zu einigen interessanten Berichten geführt hat: Der so genannte therapeutische Plasmaaustausch («Therapeutic Plasma Exchange»). Es handelt sich hierbei um eine Form der extrakorporellen Blutreinigung, ähnlich wie die Hämodialyse. Beim Plasmaaustausch werden aber nicht in erster Linie die Giftstoffe aus dem Blut rausgeholt, sondern ein grosser Teil des Plasmas rausgefiltert und mit frischem ersetzt. Dabei werden mit dem «alten» Blutplasma – der Überstand im Blut, wenn die roten Blutkörperchen abgetrennt werden – sogenannte Immunglobuline und Immunkomplexe sowie Entzündungsprodukte entfernt, die für die Krankheit und das klinische Befinden verantwortlich gemacht werden. Die Hypothese des Einsatzes vom Plasmaaustausch bei Leptospirose-bedingten Lungenblutungen ist es daher, dass der Teufelskreis der Immunantwort des Körpers auf die Erreger, welche zusätzlichen Schaden anrichtet, unterbrochen werden kann. Unsere Ziele waren daher in einem ersten Schritt, die Plasmaaustauschtherapie als Methode beim Hund zu entwickeln und sichere Protokolle zu etablieren. In einem nächsten Schritt, der noch nicht abgeschlossen ist, wollten wir die Plasmaaustauschtherapie an Hunden mit Leptospirose anwenden und den Erfolg beurteilen.

Aufgrund unserer langjährigen Erfahrung und Datenanalyse von Patienten mit Leptospirose an unserem Spital haben wir zuerst ein «Scoring System» entwickelt, das uns die Erkennung von Hochrisiko-Patienten ermitteln soll. Dabei haben wir uns auf den Grad der akuten Nierenerkrankung, der gestörten Leberfunktion sowie auch auf den Grad der Lungenbeteiligung gestützt. Es ist uns dabei wichtig zu erwähnen, dass sämtliche unserer Patienten aus medizinischen Gründen therapiert wurden und nicht zu Studienzwecken.

Katheter in der Halsvene

In einer Kurznarkose wurde ein sogenannter zentralvenöser Katheter in die Halsvene gelegt, durch den beim Plasmaaustausch – gleich wie bei der Hämodialyse – das Blut rausgesaugt wird, durch die Maschine läuft, dort «gereinigt» wird und dem Patienten anschliessend über den gleichen Katheter in einem Kreislaufsystem wieder zurückgegeben wird. Über diesen Katheter wurden innerhalb von 48 Stunden zwei mehrstündige Plasmaaustausch-Sitzungen durchgeführt. Dabei wird dem Patienten möglichst viel seines eigenen, mit Antikörpern und Entzündungsprodukten geladenen Plasmas entzogen und gleichzeitig frisches Plasma eines gesunden Spendertieres zurückgegeben. Bei den Hunden mit Leptospirose und Nierenversagen wurde anschliessend an die

Plasmaaustauschbehandlungen jeweils gleich die regulär erforderliche Hämodialyse-Sitzung durchgeführt. Zusätzlich wurde die restliche medikamentelle Therapie wie normal weitergeführt. Der Katheter in der Halsvene wurde nach Abschluss der Blutreinigungstherapien entfernt.

Im Rahmen dieser Studie wurden 30 Plasmaaustausch-Sitzungen an insgesamt 19 Hunden durchgeführt. Zur Methodenetablierung wurden auch Hunde mit anderen Immunkrankheiten therapiert. Somit haben wir 11 Hunde mit Leptospirose-assoziierten Lungenblutungen behandelt, 2 Hunde mit anderen Nierenerkrankungen, 5 Hunde mit immun-bedingten Erkrankungen und 1 Hund mit Sepsis.

Die Methode des therapeutischen Plasmaaustausches konnte somit dem Hund angepasst werden. Eine der Hauptschwierigkeiten dabei war die Entwicklung von sicheren Antikoagulationsprotokollen, sodass das aus dem Körper zirkulierende Blut nicht gerinnt und gleichzeitig das eh schon zu Blutung neigende Tier nicht verblutet. Die optimale Zusammensetzung der Plasmaersatzlösung musste ebenfalls für den Hund und für die Krankheit definiert werden. Mit der Verfeinerung der Protokolle konnten wir somit die Plasmaaustauschtherapie als sichere und effiziente Behandlung von Immunkrankheiten unterschiedlicher Genese an unserem Spital etablieren.



Ein viermonatiger Entlebucher Sennenhund mit Leptospirose am Ende der dritten Behandlung mit der Hämodialyse. (Vetsuisse Fakultät Bern)

Erste Ergebnisse lassen hoffen

Die Beurteilung des Erfolges für Tiere mit Leptospirose-assoziierten Lungenblutungen ist schwierig quantitativ festzuhalten, da diese Infektionskrankheit ein Zusammenspiel vieler Organsysteme ist und verschiedenste biologische Abläufe im Körper beeinträchtigt. Wir konnten jedoch klar feststellen, dass die meisten der behandelten Hunde sich klinisch rasch besser zu fühlen schienen, deutlich weniger Störungen des Magendarmtraktsystems zeigten und eine raschere Besserung des Gesamtbildes ersichtlich war. Die sachliche Beurteilung mittels Blutmarkern ist noch ausstehend, aber die Methode scheint in einem ersten Anlauf vielversprechend zu sein.

Wie vorbeugen?

Trotz unserer Fortschritte in der Behandlung der erkrankten Hunde ist es essenziell, alles zu unternehmen, um dieser gefährlichen Infektion vorzubeugen. In der Schweiz ist seit 2013 ein neuer Impfstoff erhältlich, der mehr als die bisher enthaltenen zwei Stämme abdeckt. Neuere Studien

mit genauen Daten der Wirksamkeit sind noch nicht publiziert, aber die in 2015 stark sinkenden Fallzahlen bei uns und auch in anderen Regionen der Schweiz lassen hoffen. Sicher gibt es immer mal wieder einen Hund, der trotz Impfung erkrankt, aber zum Glück kommt dies nicht häufig vor. Die jährliche Impfung gegen Leptospirose ist in unseren Augen also nach wie vor unerlässlich und sollte auf keinen Fall weglassen werden.

Schlussfolgerung?

Die Leptospirose ist eine lebensbedrohliche Infektionskrankheit, die jedes Jahr eine grosse Anzahl von Hunden betrifft. Sie ist eine Erkrankung des gesamten Organismus und manifestiert sich als akutes Nierenversagen, Leberentzündung, Lungenblutungen und Gerinnungsstörungen. Je nach Schweregrad der Erkrankung verlangt sie eine Hospitalisation mit Intensivpflege, eventuell auch eine Behandlung mittels Hämodialyse und Plasmaaustausch. Frühzeitiger Verdacht, korrekte Diagnosestellung und die richtige Therapie sind die Grundpfeiler

des Erfolges. Die Prognose ist immer offen, Komplikationen sind leider möglich, aber in den allermeisten Fällen lohnt sich eine entsprechende Therapie. Hunde, die eine Leptospiroseinfektion überstanden haben, erholen sich meistens vollständig, einige wenige behalten einen chronischen Nierenschaden zurück. Deshalb ist auch eine gute Nachversorgung mit regelmässigen Nachkontrollen beim Tierarzt für das längerfristige Wohlbefinden des betroffenen Vierbeiners wichtig.

Autoren: Thierry Francey, Dr. med. vet., Dipl. ACVIM (SAIM), Dipl. ECVIM-CA, Abteilungsleiter Innere Medizin Kleintiere; Ariane Schweighauser, Dr. med. vet., Dipl. ACVIM (SAIM), Dipl. ECVIM-CA, Oberärztin Abteilung Innere Medizin Kleintiere Vetsuisse Fakultät Universität Bern

Weiterführende Literatur (englisch): Major A, Schweighauser A., Francey T. Increasing Incidence of Canine Leptospirosis in Switzerland. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2014, 11(7), 7242-7260. Internet: www.mdpi.com/1660-4601/11/7/7242.